Ueber die Wirkung

der

Monochloressigsäure

und

verwandter Körper.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

medicinischen Fakultät

zu

Rostock

vorgelegt

von

Carl Frese

aus Brooklyn,

Oberhausarzt am deutschen Hospital in Philadelphia. P.

Rostock.

Universitäts-Buchdruckerei von Adler's Erben.

1889.

Einige der halogen substituirten Fettsäuren und von diesen speciell die substituirten Essigsäuren, besonders Monochlor- und Monobromessigsäure, sind schon auf ihre physiologischen Eigenschaften und toxicologischen Wirkungen untersucht worden. So hat STEINAUER[1]) im Jahre 1873 „Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Brompräparate" veröffentlicht, und ganz kürzlich hat POHL[2]) einen Artikel, betitelt „Zur Lehre von der Wirkung substituirter Fettsäuren", herausgegeben. Auch über die Trichloressigsäure liegen viele Arbeiten vor (LIEBREICH, HERMANN, BINZ u. A.). Letztere Substanz wirkt aber so wenig energisch, dass ihr in toxicologischer Hinsicht nur wenig Interesse gebührt.

STEINAUER arbeitete hauptsächlich mit Bromwasserstoffsäure und Monobromessigsäure; sein Hauptzweck war, die Wirkung des Bromcomponenten zu zeigen; er fand, dass dieser eine prägnante Wirkung auf den thierischen Organismus nur in denjenigen chemischen Verbindungen äusserte, in welchen die Möglichkeit der Abspaltung freien Broms oder Bromwasserstoffsäure von vorneherein gegeben war. STEINAUER gründet seine Schlüsse über die Wirkungsweise dieser Körper auf Versuche an kalt- und

[1]) Virchow's Archiv. LIX. p. 65. 1874.
[2]) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. XXIV. p. 142. 1887.

warmblütigen Thieren und findet, dass bei Kaltblütern Lähmung des Herzmuskels und des excitomotorischen Herznervencentrums bewirkt und die Erregbarkeit der Rückenmarksganglien, sowie der peripherischen Nerven und Muskeln herabgesetzt wird. Auch bei Warmblütern sah er die gleichen Symptome. Der Tod derselben wird nach STEINAUER durch eine Lähmung des Herzens, und zwar hauptsächlich des Herzmuskels herbeigeführt.

STEINAUER'S Versuchsmethode: die Anwendung der Säuren selbst, welche entweder subcutan applicirt oder direct in den Magen gebracht wurden, muss recht bedenklich erscheinen, weil Bromwasserstoffsäure und Monobromessigsäure stark ätzende Körper sind. Es wurde STEINAUER, wie es scheint, zu diesem Verfahren bestimmt, weil die Salze der Monobromessigsäure sehr leicht zersetzlich sind. Aber die hierin liegende Schwierigkeit ist doch so nicht gehoben, denn es ist ja mit Bestimmtheit anzunehmen, dass die Säuren sehr rasch neutralisirt werden.

POHL hat bei Gelegenheit der Untersuchung einer Reihe halogensubstituirter Säuren, besonders die Monobrom-, Monochlor- und Dichloressigsäure geprüft. Von STEINAUER'S Untersuchung sagt er: „Die meines Erachtens interessante Componente des Vergiftungsbildes ist ihm entgangen, vielleicht deswegen, weil dieselbe nicht immer ganz typisch entwickelt erscheint. Es ist dies die Erscheinung, dass die quergestreifte Muskulatur, zumeist noch bei schlagendem Herzen, in hochgradige Starre versetzt wird."

POHL verwendete stets die Natronsalze der betreffenden Säuren. Von der Verfolgung der Schicksale der eingeführten Substanzen im thierischen Organismus hat er vollständig abgesehen.

Es existiren also noch Meinungsverschiedenheiten im Bezug auf das Vergiftungsbild, welches diese Säuren liefern, und auch die Schicksale der betreffenden Substanzen im Organismus sind noch nicht definitiv entschieden.

In Folge dessen habe ich auf Veranlassung und unter der Leitung des Herrn Prof. O. NASSE, im Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie in Rostock, Untersuchungen über Monochlor-, Dichlor- und Monobromessigsäure unternommen, an die sich aus weiter unten zu erörternden Gründen Versuche mit Fluornatrium anschlossen.

Die Resultate derselben sowie die Analyse der Wirkungen dieser Gifte sind im Nachfolgenden mitgetheilt.

Monochloressigsäure.

Monochloressigsäure, das erste Chlorsubstitutionsproduct der Essigsäure, ist eine in Wasser und Aether leicht lösliche, an der Luft zerfliessliche Säure von der Zusammensetzung

$$CH_2Cl.\ COOH.$$

Die wässerige Lösung reagirt in der Kälte nicht auf Silbernitrat. Specifische Reactionen sind nicht bekannt.

Monochloressigsäure ist eine stark ätzende Substanz. Ein sehr kleiner Crystall derselben versuchsweise auf die Schleimhaut der Lippe gebracht erzeugte zunächst lebhafte Empfindung des Brennens, nach zwei Minuten bildete sich eine Blase, wobei das Schmerzgefühl einer oberflächlichen Anaesthesie wich, die allmälig an Intensität zunahm, nach Verlauf von 15 Minuten ihren Höhepunkt erreichte, um nach geraumer Zeit erst zu verschwinden. Am nächsten Tage war die Blase eingetrocknet, und die Epidermis schürfte sich ab.

Selbst auf der harten Epidermis der Palmar-Fläche der Hand verursachte die Säure ein brennendes Gefühl, die obersten Epidermisschichten wurden zerstört, entfärbt und allmälig abgestossen.

Auch die Lösungen der Säure erwiesen sich als stark ätzend.

In Folge der angeführten Wirkungen war gar nicht daran zu denken, Monochloressigsäure als solche in den thierischen Organismus einzuführen. Es wurde daher, um Aetzwirkungen auszuschliessen, zunächst versucht, monochloressigsaures Natron darzustellen. Eine Lösung der Säure von bekanntem Gehalt wurde mit der berechneten Menge kohlensauren Natrons neutralisirt. Auf dem Wasserbad sollte nun die Lösung zur Trockne verdampft werden, hierbei trat indessen regelmässig eine Zersetzung in der Weise ein, dass glycolsaures Natron und Salzsäure gebildet wurde, nach der Gleichung:

$$CH_2Cl.\ COONa + H_2O = CH_2OH.\ COONa + HCl.$$

Eine ganz concentrirte Lösung der Säure mit der entsprechenden Menge festen kohlensauren Natrons versetzt, über Schwefelsäure unter den Exsiccator gestellt, blieb freilich unzersetzt, verwandelte sich jedoch in eine zwar crystallinische, aber äusserst hygroscopische Masse, so dass von der Verwendung derselben zu den Thierexperimenten abgesehen werden musste.

Weiter folgten dann Versuche, um zu constatiren, ob die Säure oder deren Natronsalz auch bei Körpertemperatur sich zersetzen. Gleiche Volumina einer frisch bereiteten Monochloressigsäure-Lösung von bekanntem Gehalt wurden in drei Probirröhrchen gegeben, eins derselben mit kohlensaurem Natron genau neutralisirt, das zweite durch einen Ueberschuss des letzteren alkalisch gemacht, während das dritte ohne Zusatz blieb. Die drei Flüssigkeiten, in ein Digestionswasserbad von 40° C. gebracht, erwiesen sich gegen Silbernitrat ungleich empfindlich. Während nach ca. zwölf Stunden die Lösung der Säure unverändert war, gab die mit überschüssigem kohlensauren

Natron versetzte (selbstverständlich nach Ansäuren mit Salpetersäure) bereits einen reichlichen Niederschlag von Chlorsilber, bei der genau neutralisirten Lösung war derselbe nur schwach. Nach weiteren zwölf Stunden hatte auch letztere sich zersetzt. Die Monochloressigsäurelösung selbst blieb vier Tage lang fast völlig unverändert. Eine Lösung von monochloressigsaurem Natron zersetzte sich im Laufe von zwölf Stunden auch bei Zimmertemperatur.

Durch Kohlensäure wird das neutrale Salz der Monochloressigsäure in freie Säure und kohlensaures Natron gespalten, nach der Gleichung:

$$2\ CH_2Cl.\ COONa + CO_2 + H_2O = 2\ CH_2Cl.\ COOH + Na_2CO_3.$$

Diese Umsetzung, welche natürlich nur eine partielle sein kann, ist durch folgenden Versuch bewiesen worden.

Monochloressigsaures Natron wurde in Lösung in einen Kolben gebracht und Kohlensäure durchgeleitet; um zu vermeiden, dass sich etwa gebildete Monochloressigsäure wieder mit dem kohlensauren Natron verbindet, war die Lösung mit Aether überschichtet, der die freie Säure aufnehmen sollte. Nach anderthalb Stunden wurde dies Durchleiten der Kohlensäure unterbrochen, der Aether abgehoben, über kohlensaurem Natron abdestillirt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und filtrirt. Das Filtrat reagirte in der Kälte nicht auf Silbernitrat, gab jedoch, nachdem es gekocht war, mit letzterem einen starken Niederschlag.

Es war also ohne Zweifel bei diesem Versuch freie Monochloressigsäure gebildet worden.

Um zu beweisen, dass bei diesem Versuche die Ursache der Abspaltung freier Monochloressigsäure wirklich an der Kohlensäure und nicht an der Anwesenheit des Aethers gelegen hat, wurde eine Lösung von monochloressigsaurem Natron vierundzwanzig Stunden lang mit Aether geschüttelt, derselbe abgehoben, über kohlensaurem Natron abdestillirt, und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Derselbe gab allerdings, nach dem Kochen, mit Silbernitrat Spuren von Silberchlorid, jedoch standen dieselben in gar keinem Verhältniss zu der Grösse des nach der Einwirkung von Kohlensäure erhaltenen Niederschlages.

Wirkungen der Monochloressigsäure auf Thiere.

Bei den Versuchen mit Monochloressigsäure wurde die betreffende Dosis stets frisch gewogen, in möglichst kleiner Menge destillirten Wassers gelöst und genau mit kohlensaurem Natron neutralisirt. Als Versuchsthiere dienten Frösche (Rana esculenta), Kaninchen und Hunde. Bei ersteren wurde das Gift stets subcutan angewendet, und zwar meist in den Rückenlymphsack injicirt, nur ausnahmsweise unter die Haut des Oberschenkels. Kaninchen erhielten es mit der Schlundsonde in den Magen, oder es wurde ihnen in die Vena jugularis externa eingespritzt. Bei Hunden wurde nur die subcutane Injection und zwar in der Flankengegend angewendet.

Vergiftungsbild.

Die Unterschiede in der Giftwirkung der Monochloressigsäure auf Kalt- und Warmblüter sind nur

gering, so dass ein allgemeines Bild der Vergiftung entworfen werden kann. Abweichungen, wie sie sich aus den Symptomen bei verschiedenen Thierspecies ergeben, werden aus den weiter unten angeführten Protokollen ersichtlich.

Das Vergiftungsbild, hervorgerufen durch die Einführung von monochloressigsaurem Natron ist kurz folgendes.

Nachdem die Aufregung, welche durch die Applicationsweise hervorgerufen wird, und sich durch beschleunigte Respiration und Herzthätigkeit sowie durch Muskelunruhe kundgiebt, sich gelegt hat, erscheint das Thier eine kurze Zeit normal. Die Zahl der Athemzüge und Herzschläge, auch die Körpertemperatur sind wie vor der Einführung des Giftes in den Organismus. An den nervösen und motorischen Apparaten ist gleichfalls keine Aenderung zu bemerken.

Die zuerst beobachtete Erscheinung ist, dass auch sonst lebhafte Thiere ruhig sitzen bleiben und stärkerer Reize bedürfen, um zur Flucht bewegt zu werden. Bei Fröschen wird die Respiration jetzt schon langsamer, während das Herz noch wie früher arbeitet. Bei Kaninchen und Hunden aber ist die Respiration und Herzthätigkeit beschleunigt. Die Respiration nimmt bei diesen Thieren sogar bald einen dyspnoëtischen Character an. Schon jetzt sind die Reflexe schwächer: Frösche, auf den Rücken gelegt, richten sich nur unbeholfen auf und ziehen die abgezogenen Schenkel nur langsam an; Kaninchen sitzen schläfrig da, der Kopf sinkt ihnen langsam hinunter; wenn die hierdurch erreichte Lage, Aufstossen auf den Boden, unbequem wird, erwacht das Thier, richtet den Kopf schnell auf,

schlummert aber gleich wieder ein, und dasselbe Spiel wiederholt sich, bis die Schlafsucht in Betäubung übergegangen ist. Hunde leiden in dieser Periode der Vergiftung an anhaltendem Erbrechen, wodurch wahrscheinlich viel von dem Gifte entfernt wird, denn bei diesen Thieren sind die Vergiftungserscheinungen nach proportionalen Dosen nicht so intensiv, wie bei Fröschen und Kaninchen. Vielleicht liegt dies aber auch daran, dass die Hunde das Gift nicht, wie die Kaninchen, direct in die Blutbahn erhielten. Defaecation, zuweilen Diarrhoe und Diuresis treten häufig auf.

Die Schlafsucht erreicht jetzt den Höhepunkt. Hunde liegen schläfrig da und kümmern sich wenig um das, was in ihrer Nähe vorgeht. Bei Kaninchen und Fröschen vertieft sich der oben beschriebene Zustand. Bei allen Thieren ist die Respiration verändert. Je nach dem Grade der Intoxication ist sie nur sehr beschleunigt und vertieft, aber meistens erscheint sie dyspnoëtisch. Bei Fröschen nehmen die Reflexe immer mehr ab, Muskelflimmern wird zuweilen, aber durchaus nicht immer beobachtet. Bei ihnen wird die Athmung immer langsamer, oberflächlich, dann stockend, und hört endlich ganz auf. Auch die Herzthätigkeit ist vermindert, überdauert aber die der Lungen eine geraume Zeit. So erlischt bei Fröschen das Leben durch allgemeine Lähmung, das Herz steht still, aber eine Regelmässigkeit, ob in Systole oder in Diastole, konnte nicht beobachtet werden. Wenn bei Kaninchen die Vergiftung einen tödtlichen Ausgang nimmt, steigert sich die Athemnoth zur höchsten Dyspnoë; hochgradige Schwäche der Muskulatur wird zugleich beobachtet, so dass das Thier auf der Seite liegt und

auch auf starke Reize nur schwach reagirt. Nachdem dieser Zustand mehr oder weniger lang angedauert hat, schreit das Kaninchen plötzlich laut auf, wird von allgemeinen, heftigen, klonischen Krämpfen umhergeworfen, die Respiration hört auf, die Herzthätigkeit aber dauert noch einige Minuten fort.

Bei der Section findet man bei Fröschen und Kaninchen (Hunde standen nicht zur Verfügung) den Magen stets angeätzt, die Schleimhaut an verschiedenen Stellen abgehoben und das ganze Organ stark hyperaemisch. In den Nieren der Kaninchen findet man Stauungshyperaemie, die Lungen der Kaninchen sind blutreich. Am Gehirn und den anderen Organen ist makroskopisch nichts Abnormes sichtbar. Todtenstarre tritt bald ein, ist sehr stark, und dauert lange an.

Belege.

Anschliessend an das obige Bild der Vergiftung mögen aus der grossen Zahl der angestellten Versuche hier einige Beispiele ausführlich mitgetheilt werden. Mit Z, R, P ist die Zeit, die Zahl der Athemzüge und der Herzschläge bezeichnet.

Frosch. November 27. 1888.

Gewicht 68,0 grm. Das Thier wurde auf dem Froschbrett aufgebunden. Die Herzspitze wurde freigelegt durch Abpräpariren eines möglichst kleinen Stückes des Sternums. Um das Herz vor Vertrocknung zu schützen, wurde die Oeffnung mit einem durch 0,6 % Kochsalzlösung feuchtgehaltenen Stückchen Filtrirpapier bedeckt.

Z.	R.	P.	Bemerkungen.
11.35			0,1 grm. Monochloressigsäure, genau mit kohlensaurem Natron neutralisirt, in den Rückenlymphsack injicirt.

Z.	R.	P.	Bemerkungen.
11.36	76	42	
11.50	60	44	Auf den Rücken gelegt richtet sich der Frosch mit Anstrengung auf und hüpft schwerfällig umher.
12.35	100	44	Wie um 11.50.
2.45	76	44	Reflexe verlangsamt, Cornea reagirt.
3.30	72	42	Status idem.
4.30	72	42	Der Frosch zieht die Hinterbeine, wenn abgezogen, nur langsam an.
5.0	50	30	Lässt sich auf den Rücken legen.
5.30	40	20	Bleibt auf dem Rücken liegen.
6.0	—	2	Keine Reflexe mehr.

Versuch abgebrochen.

Der todte Frosch zeigt am nächsten Tage mässige Todtenstarre. Bei der Section findet sich der Magen angeätzt.

Frosch. November 26. 1888.

Gewicht 41,0 grm. Herz wie im vorigen Versuch freigelegt.

Z.	R.	P.	Bemerkungen.
10.20	42	—	
10.30	42	41	Herz freigelegt.
10.32	—	—	0,1 grm. Monochloressigsäure (neutralisirt) in den Rückenlymphsack.
10.35	50	48	Der Frosch bleibt während des ganzen Versuches aufgebunden.
10.45	50	48	
10.50	50	42	
10.55	42	42	
11.0	42	42	Kurz dauerndes Muskelflimmern.
11.5	32	42	Gewaltsame Bewegungen mit den Extremitäten.
11.10	30	42	
11.15	21	42	
11.45	0	42	
11.55	10	40	Schwache Reflexe vorhanden.
12.5	5	38	
12.20	10	40	
12.35	10	40	
1.0	0	38	
3.0	0	—	Ventrikel steht in Systole still. Vorhöfe pulsiren 17 Mal in 1 Minute.

Z.	R.	P.	Bemerkungen.
4 0	0	—	Vorhöfe pulsiren 2 Mal in 1 Minute.
5.0	0	—	Nur auf Reiz eine Contraction der Vorhöfe.

Starke Todtenstarre. Magen hyperaemisch.

Frosch. November 24. 1888.

Gewicht 67,0 grm.

Z.	R.	P.	Bemerkungen.
11.35	60	—	
12.0	—	—	0,05 grm. Monochloressigsäure (neutralisirt) in den Rückenlymphsack.
12.5	124	—	
12.8	100	—	Anscheinend normal.
12.17	—	—	0,1 grm. Monochloressigsäure wie vorher.
12.20	120	—	
12.26	140	—	Auf den Rücken gelegt, richtet sich der Frosch langsam auf.
12.32	—	—	Springt unbeholfen.
12.35	—	—	bis 12.45. Sitzt bewegungslos.
12.38	82	—	
12.45	82	—	Bewegungen schwerfällig.
1.5	82	—	
3.30	20	—	Das Thier springt sehr unbeholfen. Cornea reagirt.
3.45	0	—	Bleibt auf dem Rücken liegen. Cornea reagirt nicht mehr. Augen halbgeschlossen. Auf den Bauch gelegt zieht der Frosch die hinteren Extremitäten langsam an.
3.55	0	—	Zieht die hinteren Extremitäten nicht mehr an, reagirt langsam auf thermische Reize.
4.5	0	—	Herz freigelegt. Ventrikel pulsirt 5 Mal.
—	—	60	Bezieht sich auf die Vorhöfe.
4.10	—	42	Ventrikel steht still, aber contrahirt sich 1 Mal auf Reiz.
4.15	—	28	
4.20	—	20	
4.25	—	20	Spontane Zuckungen in den Zehen.
4.30	—	20	
4.40	—	10	
5.0	—	2	
6.0	—	0	Herz in Diastole.

Todtenstarre. Magen hyperaemisch.

Frosch. Januar 18. 1889.

Gewicht 60,0 grm. (Dieser Versuch illustrirt das nach grösseren Dosen zuweilen auftretende Muskelflimmern.)

Z.	Bemerkungen.
5.0	0,3 grm. Monochloressigsäure (neutralisirt) in den Rückenlymphsack.
5.10 bis 6.30.	Nichts abnormes zu bemerken.
6.30	Bewegungen schwerfällig.
6.40	Leichtes Muskelflimmern, besonders in den Oberschenkeln.
6.50	Auf den Rücken gelegt vermag sich der Frosch nicht aufzurichten.
6.55	Muskulatur fängt an starr zu werden. Respiration sehr selten.
7.0	Der Frosch liegt auf dem Rücken. Gelenke beweglich, aber etwas steif; Muskeln steifer wie normal, aber nicht ausgesprochen starr. Keine Respiration.
7.5	Status idem, aber Cornealreflex aufgehoben.
7.30	Ebenso. Das Herz, freigelegt, schlägt noch.
9.0	Ausgesprochene Todtenstarre.
	Magen hyperaemisch.

Kaninchen. Januar 28. 1889.

Z.	Bemerkungen.
10.20	0,1 grm. Monochloressigsäure (neutralisirt) in die Vena jug. ext. injicirt.
11.40	Defaecation. Respiration beschleunigt.
11.50	Widerstand normal.
12.15	Defaecation.
12.30	Anscheind ganz normales Verhalten.
2.0	Das Thier frisst vorgelegtes Futter.
2.45	Nichts abnormes zu bemerken.
	Am nächsten Tage ist das Thier ganz gesund.

Kaninchen. Januar 22. 1889.

Z.	R.	Bemerkungen.
12.0	80	
12.45	—	0,2 grm. Monochloressigsäure (neutralisirt) in die V. jug. ext. injicirt.
12.50	100	Das Thier frisst.
1.10	100	Leistet normalen Widerstand.
1.30	100	Ebenso.

Z.	R.	Bemerkungen.
1.35	100	Schläfrigkeit.
2.30	58	Respiration mühsam. Das Thier liegt auf der Seite.
3.20	52	Derselbe Zustand. Augen halb geschlossen. Cornea reagirt. Muskeln vollständig erschlafft. Das Thier bleibt in jeder Lage, in welche es gebracht wird, liegen.
3.30	43	Respiration schnappend.
3.40	42	Respiration wird oberflächlich.
3.50	20	Respiration sehr flach. Corneareflex langsam.
4.0	7	Corneareflex fehlt.
4.10	3	Status idem.
4.15	—	Tod unter heftigen Convulsionen.
4.17	—	Section:

Das Herz macht einige unregelmässige Contractionen. Sehr bald tritt systolischer Stillstand der Ventrikel ein. Vorhöfe stehen nach 7 Minuten still, aber ihre Erregbarkeit auf Reize ist noch nicht erloschen.

Magen hyperaemisch. Schleimhaut angeätzt. Im Duodenum der gleiche Zustand.

Nieren hyperaemisch.

Kaninchen. November 23. 1888.

Z.	R.	P.	Bemerkungen.
10.50	80	—	
11.15	—	—	0,3 grm. Monochloressigsäure (neutralisirt) in die Ven. jug. ext.
11.30	94	—	Das Thier frisst.
12.0	120	—	
12.15	—	—	Das Thier sitzt ruhig. Widerstand beim Aufheben nicht so stark als normal.
12.30	90	—	Schläfrigkeit.
12.40	92	80	Ebenso.
1.15	90	96	Ebenso.
1.20	90	—	
2.30	100	—	Das Thier frisst vorgelegtes Futter.
2.50	120	—	Kopf sinkt auf die Unterlage, Augen offen.
3.0	—	—	Aufgescheucht erhebt das Thier den Kopf langsam, derselbe sinkt aber sogleich wieder auf die Seite.
3.6	60	84	Respiration mühsam.
3.12	—	—	Das Thier springt auf, kratzt mit den Hinterbeinen, schläft aber bald wieder ein.

Z.	R.	P.	Bemerkungen.
3.15	—	—	Krämpfe.
3.18	—	—	Das Thier fällt auf die Seite.
3.19	—	—	Krampf, wobei das Thier in die Höhe geschnellt wird.
3.20	110	90	Ebenso.
3.22	—	—	Ebenso.
3.23	120	—	Ebenso.
3.25	—	—	Ebenso. Lautes Schreien.
3.27	—	—	Krampf. Opisthotonus.
3.29	—	—	Tod.
4.30	—	—	Section:

Herz in Systole.

Magen an den verschiedensten Stellen, doch besonders entlang der grossen Curvatur und in der Gegend des Pylorus angeätzt.

Im Duodenum hochgradige Hyperaemie.

Nieren hyperaemisch.

Gehirn makroskopisch normal.

Kaninchen. November 20. 1888.

(Dieser Versuch zeigt die eminente Giftigkeit grösserer Dosen von monochloressigsaurem Natron.)

Z.	Bemerkungen.
10.30	0,5 grm. Monochloressigssäure (neutralisirt) in die Ven. jug. ext. injicirt.
10.40	Grosse Unruhe, das Thier läuft schnell im Zimmer umher.
10.45	Plötzliches lautes Schreien, wobei das Thier plötzlich umfällt und stirbt.

Section nicht gemacht.

Hund. November 26. 1888.

Kleines Thier.

Z.	P.	T°.	Bemerkungen.
11.10	132	—	
11.35	—	—	0,3 grm. Monochloressigsäure (neutralisirt) subcutan injicirt.
11.45	120	—	
12.15	120	—	
12.20	120	—	Gähnen.
1.0	130	—	Ebenso.

Z.	P.	T°.	Bemerkungen.
1.30	—	—	Erbrechen.
1.45	—	—	Ebenso.
2.15	—	—	Ebenso.
2.30	—	—	Ebenso.
3.5	160	—	Schläfrigkeit.
3.25	160	—	Ebenso.
3.35	—	38.25°	(In der Leistengegend gemessen.) Schläfrigkeit.
4.5	160	38.9°	(In ano gemessen.)
4.35	160	39.2°	Das Thier ist noch schläfrig. Frisst aber wieder.
5.15	150	39.2°	Das Thier ist wieder ganz munter.

Am nächsten Tag ist an dem Hund nichts abnormes zu bemerken.

Hund. November 23. 1888.

Kleines Thier.

Z.	R.	P.	Bemerkungen.
12.45	—	—	0,4 grm. Monochloressigsäure (neutralisirt) subcutan injicirt.
12.50	—	106	
1.10	22	—	Anscheinend ganz normales Verhalten.
1.15	—	82	
1.20	22	—	
2.30	—	—	Das Thier frisst.
3.0	—	84	
3.35	24	—	
3.40	—	—	Erbrechen.
4.0	—	—	Ruhe.
4.20	24	—	Häufiges Gähnen.
4.30	—	84	
5.30	—	—	Das Thier frisst.

Am nächsten Tag ist der Hund ganz gesund.

Hündin. November 27. 1888.

Mittelgrosses Thier.

Z.	R.	P.	T°.	Bemerkungen.
10.25	30	120	38.6°	(In vagina gemessen.)
10.32	—	106	38.9°	(In ano gemessen.)
10.40	—	—	—	0,5 grm. Monochloressigsäure (neutralisirt) subcutan injicirt.

Z.	R.	P.	T°.	Bemerkungen.
11.0	50	122	39.0°	(In ano gemessen.)
11.10	—	—	—	Gähnen.
11.45	60	124	39.1°	
11.55	—	—	—	Gähnen und Lecken der Schnauze, Winseln.
12.0	—	—	—	Erbrechen.
12.7	—	—	—	Ebenso.
12.15	—	—	—	Gähnen.
12.20	60	140	38.8°	
12.35	—	—	—	Erbrechen von gelber Flüssigkeit.
1.0	—	—	—	Erbrechen von weisslicher Flüssigkeit.
1.45	—	—	38.9°	
2.50	50	130	38.9°	Das Thier schläft.
3.30	40	126	38.9°	
4.0	—	—	—	Das Thier frisst begierig.
4.40	40	120	38.9°	Anscheinend normales Verhalten.

Am nächsten Tag ist die Hündin wieder ganz normal.

Dichloressigsäure.

Dichloressigsäure, $CHCl_2$. COOH, ist eine ätzend saure, wasserklare Flüssigkeit. Ein sehr kleiner Tropfen der Säure war durch Zufall auf die Haut des Nasenflügels gekommen, sofort trat lebhafte, beissende Schmerzempfindung auf, die Haut nahm eine weisse Färbung an, im Laufe von vier Minuten bildete sich eine Blase. Nach einer Viertelstunde verschwand die Blase. Die Schmerzempfindung, die sich in ein brennendes Gefühl geändert hatte, verlor sich bald, und nur ein Jucken verblieb. Die Applicationsstelle erschien geschwollen und geröthet, erst nach einigen Stunden waren abnorme Empfindungen verschwunden. Die Epidermis über der Stelle schürfte sich in den folgenden Tagen ab.

Aehnlich wie mit der Monochloressigsäure wurden Versuche über die Zersetzlichkeit der Säure und ihrer Na-Verbindung gemacht. Es ergab sich, dass die Dichloressigsäure in wässriger Lösung im Wasserbade von 40° C. mehrere Tage lang unverändert blieb, und auch das Natrium-Salz derselben in Lösung erst nach drei Tagen Spuren von Zersetzung zeigte.

Dieselbe geht nach der folgenden Gleichung vor sich:

$$C\,H\,Cl_2.\ COONa + 2\,(H_2O) =$$
$$C\,H\,(OH)_2.\ COONa + 2\,HCl,$$

wobei sich also glyoxylsaures Natron und Salzsäure bilden.

Bei den Thier-Versuchen mit Dichloressigsäure wurden gewogene Mengen derselben wie bei der Monochloressigsäure mit kohlensaurem Natron genau neutralisirt und in der oben beschriebenen Weise in den Organismus eingeführt.

Vergiftungsbild.

Die Wirkungen, die nach Einführung des dichloressigsauren Natrons in den thierischen Organismus beobachtet werden, sind qualitativ denen nach der Einführung von monochloressigsaurem Natron sehr ähnlich. Dagegen ist Monochloressigsäure ein viel intensiveres Gift wie die doppelt gechlorte Säure; so verträgt z. B. das Kaninchen die grosse Dosis von 1,0 grm Dichloressigsäure (neutralisirt) intravenös beigebracht, ohne zu sterben, während Monochloressigsäure schon in einer Dosis von 0,2 grm. tödtet.

Die Symptome der Dichloressigsäure-Vergiftung bestehen hauptsächlich in Schlafsucht und Dyspnoë, der Tod erfolgt unter Convulsionen, gerade wie nach Monochloressigsäure. Bei Frösch en wurde einige Male kurz nach subcutaner Einführung des Giftes totale Muskelstarre beobachtet, die aber im Laufe der Vergiftung wieder verschwand. Das Herz hörte stets erst nach Stillstand der Respiration auf zu schlagen. Bei Kaninchen wurde zuweilen fibrilläres Muskelzittern gesehen; ähnlichen Tremor zeigte auch der Hund, besonders deutlich ausgeprägt bei jeder Inspiration.

Die Section ergab nichts Abweichendes von dem, was nach Monochloressigsäure-Vergiftung beobachtet wurde. Das Herz stand meistens in Systole. Der Magen war stets angeätzt, Nieren und Lungen hyperaemisch.

Belege.

Auch hier mögen aus der Gesammtzahl der Experimente einige als Typen angeführt werden.

Frosch. December 7. 1888.

Gewicht 60,0 grm.

Z.	R.	P.	Bemerkungen.
2.0	80	—	
3.15	—	—	0,2 grm Dichloressigsäure (neutralisirt) in den Rückenlymphsack.
3.20	56	—	
3.40	60	—	Nichts abnormes zu bemerken.
4.0	68	—	
4.20	—	—	0,4 grm. Dichloressigsäure wie vorher.
4.25	40	—	Respiration tief. Bewegungen schwerfällig.
4.30	2	36	Herz freigelegt. Der Frosch lässt sich auf den Rücken legen. Reflex sehr langsam.
4.35	0	36	Cornea reagirt.
4.40	0	40	Reflexe sehr schwach. Das Thier richtet sich aus der Rückenlage nicht auf.
4.50	1	—	Minutenlange Pausen zwischen den Athemzügen.
4.55	6	40	Vollkommene Betäubung. An den Muskeln nichts Auffallendes.
5.0	5	40	Status idem.
6.0	5	35	Ebenso.

Tod tritt in der folgenden Nacht ein.

Section (Dec. 8.): Starre nicht markirt. Herz in Diastole. Magen hyperaemisch.

Frosch. December 12. 1888.

Gewicht 58,0 grm.

Z.	R.	Bemerkungen.
4.50	80	
5.0	—	0,5 grm. Dichloressigsäure (neutralisirt) unter die Rückenhaut.

Z.	R.	Bemerkungen.
5.3	0	Das Thier ist vollständig steif, in sitzender Stellung. Corneae reagiren nicht, keine Reflexe.
5.5	5	
5.10	15	Einige schwerfällige Bewegungen werden gemacht. Starre nimmt ab.
5.15	30	Athmung sehr oberflächlich. Auf den Rücken gelegt macht das Thier schwache Anstrengungen, sich in die Bauchlage zu bringen; es gelingt nicht.
5.20	30	Der Frosch liegt fast reactionslos, zieht die Beine nicht an. Leichtes Muskelflimmern, besonders in den hinteren Extremitäten.
5.30	20	Wie um 5.20.
6.0	20	
6.30	15	Keine Starre.

Tod in der folgenden Nacht eintretend.
December 13. Mässige Todtenstarre.

Frosch. Januar 22. 1889.

Gewicht 62,0 grm.

Z.	R.	Bemerkungen.
6.0	80	
6.5	—	1,0 grm. Dichloressigsäure (neutralisirt) in den Rückenlymphsack.
6.15	56	Tiefe Inspirationen. Bewegungen normal.
6.30	68	Bewegungen etwas schwerfällig.
7.0	—	0,5 grm. Dichloressigsäure (neutralisirt) in Gelatinecapsel in den Magen.
7.30	—	Brechbewegungen.
8.0	50	Bewegungen schwerfällig.
9.0	30	Der Frosch erbricht die (geöffnete) Capsel, sitzt in eigenthümlicher Stellung mit gekrümmtem Rücken. Reflexe langsam.
9.10	20	Reflexe sehr schwach. Das Thier bleibt in jeder Stellung liegen. Muskeln nicht starr.
9.30	0	Reflexe fast verschwunden.

Januar 23.

8.0 V.	0	Schwache Reflexe. Herz pulsirt 7 Mal per Minute.
10.0	0	Todt.

Section: Keine Starre. Magen angeätzt. Leber gelbroth.

Kaninchen. December 6. 1888.

Z.	R.	Bemerkungen.
11.20	80	0,3 grm. Dichloressigsäure (neutralisirt) in Vena jug. ext. injicirt verursacht nichts. Thier bleibt normal.

Kaninchen. December 7. 1888.

Z.	R.	Bemerkungen.
11.40	80	0,5 grm. Dichloressigsäure (neutralisirt) in die Vena jugul. ext.
12.0	60	Das Thier frisst vorgelegtes Futter.
12.15	70	
12.30	80	Das Thier sitzt ruhig mit halbgeschlossenen Augen. Man sieht fibrilläres Muskelzucken besonders an den Glutäen.
12.40	90	Status idem.
12.50	90	Ebenso. Wenig Reaction auf Reize.
12.55	90	Das Thier liegt ruhig, in unbequeme Lage gebracht kommt es nur langsam in normale Stellung.
1.5	90	Keine fibrilläre Zuckungen mehr. Man kann das Thier auf die Hinterbeine setzen.
1.20	100	Wieder grössere Munterkeit, auch Neigung zum Fressen.
1.35	100	Das Thier sitzt mit geschlossenen Augen ruhig.
3.0	120	Ebenso, frisst aber zuweilen.
3.30	—	Heftiges Schreien, ohne bemerkbaren äusseren Anlass.
3.50	100	Das Kaninchen sitzt ruhig da.
4.30	80	
4.40	—	Frisst reichlich.
5.0	80	Die frühere Munterkeit ist zurückgekehrt.
5.30	80	Das Thier frisst und sieht ganz normal aus.

Am nächsten Tag ist das Kaninchen vollkommen gesund.

Kaninchen. December 12. 1888.

Z.	Bemerkungen.
12.15	1,0 grm. Dichloressigsäure (neutralisirt) in die V. jug. ext.
12.30	Das Thier sitzt ruhig.
12.45	Lässt sich nicht auf die Hinterbeine setzen, frisst Kohl.
12.55 bis 2.30	Das Kaninchen sitzt sehr ruhig mit geschlossenen Augen, wenn aufgehoben leistet es geringen Widerstand.

Z.	Bemerkungen.
3.0	Gleicher Zustand.
3.30	Das Thier frisst.
4.0	Scheinbar ganz normales Verhalten.

Am nächsten Tag ist das Thier ganz normal.

Hund. December 8. 1888.

Kleines Thier.

0,5 grm. Dichloressigsäure mit Ueberschuss von kohlensaurem Natron per Schlundsonde in den Magen gebracht, verursacht nach drei Stunden Erbrechen. Andere Symptome wurden nicht bemerkt, das Thier erscheint ganz gesund und ist auch am folgenden Tage normal.

Hund. December 12. 1888.

Z.	Bemerkungen.
11.20	1,5 grm. Dichloressigsäure (neutralisirt) in d. jug. ext.
11.50	Erbrechen.
12.10	Ebenso.
12.20	Ruhige Lage, Respiration beschleunigt.
12.45	Das Thier frisst Fleisch.
1.0	Starker Muskeltremor, besonders bei jeder Inspiration sichtbar.
1.10	Ebenso.
1.15	Von Neuem Erbrechen.
1.30	Schleim wird ausgewürgt.
2.30	Ruhige Lage.
2.40	Das Thier wird lebhaft, wenn ihm ein Kaninchen gezeigt wird. Leichter Tremor mit jeder Inspiration.
3.0	Wenn ungestört bleibt der Hund ruhig liegen.
3.15	Ebenso.
3.50	Das Thier ist wieder munter, säuft Wasser und frisst bald darauf auch Fleisch.

Am nächsten Tag ist der Hund vollkommen normal.

Trichloressigsäure.

Trichloressigsäure, $CCl_3 \cdot COOH$, ist eine zerfliessliche, in Wasser leicht lösliche, crystallinische Substanz. Die wässrige Lösung verändert sich in der Kälte nicht, zerfällt erst bei anhaltendem Kochen. Im Gegensatz zu Monochlor- und Dichloressigsäure spaltet sich jedoch hierbei keine Salzsäure ab, sondern die Reaction verläuft unter Bildung von Chloroform und Kohlensäure nach der folgenden Gleichung:

$$CCl_3 \cdot COOH = CHCl_3 + CO_2.$$

Das Natronsalz zersetzt sich nicht mit Wasser.

Diese Verschiedenheiten in der Zersetzlichkeit und dem Modus der Zersetzung liessen es von vorneherein unwahrscheinlich erscheinen, dass Trichloressigsäure Wirkungen wie Monochlor- oder Dichloressigsäure haben würde. Auch sind mit Trichloressigsäure von vielen Autoren Experimente gemacht worden, aus welchen hervorzugehen scheint, dass diese Säure, nach sehr grossen Dosen wenigstens, einen gewissen hypnotischen Einfluss besitzt.

Wie wenig giftig diese Substanz ist, davon habe ich mich selbst durch Versuche überzeugt; so wurden u. a. einem mittelgrossen Hunde 10,0 grm. Trichloressigsäure (neutralisirt) in den Magen gebracht; es traten hiernach auch nicht die geringsten Symptome weder vom Verdauungscanal noch vom Nervensystem auf.

Monobromessigsäure.

Monobromessigsäure, $CH_2Br \cdot COOH$, ist eine crystallinische, leicht zerfliessliche Substanz, die auf der Haut Blasen erzeugt.

Die wässrige Lösung der Säure ist auch bei 40° C. ziemlich beständig, während das Natronsalz derselben schon nach einigen Stunden einen starken Niederschlag von Bromsilber giebt, indem es sich wie das monochloressigsaure Natron zersetzt.

Verwendet zu Thierexperimenten wurden stets genau mit kohlensaurem Natron neutralisirte Lösungen. Die Application geschah ebenso wie mit den vorigen Körpern.

Vergiftungsbild.

Die Symptome, die nach der Application von monobromessigsaurem Natron auftreten, haben sehr grosse Aehnlichkeit mit denen nach Vergiftung mit mono- und dichloressigsaurem Natron. Nur ist bei ersterer Substanz die Muskelwirkung, besonders bei Fröschen, viel stärker ausgeprägt. Diese Thiere verfallen nämlich, nachdem eine kurze Zeit lang Muskelflimmern in fast allen Muskeln sichtbar war, in einen Zustand von absoluter Starre, so dass sie steif, wie aus Holz geschnitzt, daliegen.[1]) Die Muskeln treten dabei plastisch hervor und fühlen sich hart

[1]) Vgl. die Beschreibung von Pohl.

an, die Gelenke sind vollständig unbeweglich, die hinteren Extremitäten lang ausgestreckt, die Zehen gespreizt. Bei Kaninchen wurde kein Muskelflimmern gesehen, bei Hunden dagegen trat es auf, doch hat sich wirkliche Starre während des Lebens nicht entwickelt. Im Uebrigen waren, wie gesagt, die Symptome denen nach Einführung der früher besprochenen Substanzen sehr ähnlich, bestanden also in Reizung und schliesslicher Lähmung des Athmungscentrums in der Medulla oblongata, in Schlafsucht, Betäubung und endlich in allgemeiner Lähmung. Defaecation und copiöse Entleerung von Urin bei Kaninchen und Hunden, bei letzteren auch anhaltendes Erbrechen wurden stets beobachtet. Der Tod erfolgte bei Kaninchen und Hunden unter starken dyspnoëtischen Convulsionen. Das Herz überdauerte die Thätigkeit der Lungen immer. Bei Fröschen ging der Zustand der Starre allmählig in den Tod über, das Herz war das am längsten überlebende Organ.

Bei der Section wurde Hyperaemie und Anätzung des Magens nie vermisst, die Nieren waren hyperaemisch. Todtenstarre trat sehr bald auf, war ausserordentlich stark und dauerte lange an.

Belege.

Ich füge hier wieder einige Experimente als Beispiele an.

Frosch. Januar 24. 1889.

Gewicht 55,0 grm.

Z.	Bemerkungen.
11.0	0,01 grm. Monobromessigsäure (neutralisirt) in den Rückenlymphsack injicirt.

Z.	Bemerkungen.
11.30	Muskelflimmmern in den meisten Muskeln.
12.0	Der Frosch liegt mit langausgestreckten Schenkeln und gespreizten Zehen vollständig steif, kann an den Zehen aufgehoben und wagerecht gehalten werden. Die Muskeln sind hart und treten deutlich unter der Haut hervor.
12.10	Keine Respiration. Das Herz wird freigelegt, der Ventrikel findet sich in Systole, die Vorhöfe pulsiren 24 Mal.
12.30	Vorhöfe pulsiren 10 Mal, sonst status idem.
1.0	Vorhöfe in Ruhe. Die Starre besteht fort.
1.14	Section: Magen hyperaemisch.

Die Starre (bei Zimmertemperatur) dauert 36 Stunden.

Frosch. Januar 18. 1889.

Gewicht 45,0 grm.

Z.	R.	Bemerkungen.
2 0	80	0,05 grm. Monobromessigsäure (neutralisirt) in den Rückenlymphsack injicirt.
2.15	85	Das Thier springt lebhaft umher.
2.20	40	Muskeln fangen an steif zu werden.
2.30	20	Ungeschicktes Springen.
2.35	2	Streckkrampf, gefolgt von absoluter Starre.
3.0	0	Starre besteht fort.
4.0	0	Herz freigelegt, schlägt regelmässig 40 Mal per Minute. Das Blut ist hellroth.
4.30	—	Der Frosch wird entblutet durch Einleiten von Kochsalzlösung vom Herzen aus, die Starre bleibt.

Die Starre bleibt auch noch den nächsten ganzen Tag.

Kaninchen. Januar 24. 1889.

Gewicht 2 Kilo.

Z.	R.	Bemerkungen.
11.0	80	
11.15	—	0,05 grm. Monobromessigssäure (neutralisirt) in die Ven. jug. ext. injicirt.
11.30	80	Defaecation.
11.35	80	Bewegungen und Widerstand normal.
1.45	—	Das Thier sitzt zusammengekauert. Defaecation. Vorgelegtes Futter wird nicht berührt. Zittern der Ohren.

Z.	R.	Bemerkungen.
11.50	—	Status idem. Urinentleerung.
11.55	80	
12.5	—	Auf die Seite gelegt, bleibt das Thier liegen.
12.10	90	Kopf sinkt auf den Boden.
12.20	100	Das Thier, dessen Kopf auf dem Boden ruht, ist betäubt, es kann durch Reize geweckt werden, verfällt aber bald wieder in den soporösen Zustand. Cornea reagirt.
12.22	—	Ohne sichtbaren äusseren Anlass schreit das Thier.
12.30	112	Status wie um 12.20.
12.45	—	Das Thier liegt auf der Seite in tiefem Schlafe. Bei jeder Inspiration Flankeneinziehung.
1.5	90	
1.45	90	Einige spontane Bewegungen werden gemacht.
2.30	—	Diarrhoe. Die Schlafsucht bleibt bestehen.
4.15	100	
6.15	100	Wird das Thier zum Gehen veranlasst, so gleiten die Beine aus, und diese Lage wird beibehalten.
6.17	100	Fast vollständige Lähmung.
6.35	100	Status idem.
6.40	—	Kurze heftige Streckkrämpfe. Tod.
6.45	—	Section: Herz in Systole. Magen angeätzt. Nieren und Lungen hyperaemisch.

Starke, lang dauernde Todtenstarre.

Kaninchen. Januar 23. 1888.

Gewicht 2 Kilo.

Z.	R.	Bemerkungen.
12.15	80	0,09 grm. Monochloressigsäure (neutralisirt) in d. Vena jug. ext. injicirt.
12.30	85	Das Thier sitzt ruhig.
12.45	—	Vorgelegtes Futter wird verzehrt.
12.50	90	Hustenähnliche Geräusche.
1.0	—	Das Thier frisst. Häufige Defaecation.
1.10	—	Das Thier lässt sich, ohne Widerstand zu leisten, auf die Seite legen. Schwerfälligkeit beim Gehen. Kein Muskelzittern.
1.15	86	Das Thier springt schwerfällig auf und macht stöhnende Geräusche. Kopf sinkt auf den Boden.
1.20	100	Das Thier liegt hülflos am Boden, lässt sich in beliebige Stellungen bringen.

Z.	R.	Bemerkungen.
1.25	110	Sehr ungeschickte Bewegungen beim Gehen, die Hinterbeine gleiten aus. Stöhnen.
1.35	100	Stöhnen. Respiration mühsam.
1.50	80	Extremitäten zeigen Lähmungserscheinungen.
1.55	40	Respiration sehr mühsam, tiefe Flankeneinziehung.
2.0	—	Tod unter Streckkrämpfen.
2.5	—	Section: Magen angeätzt. Nieren hyperaemisch. Vorhöfe pulsiren 17 Mal.
3.30	—	Starke Todtenstarre. Herz in Systole.

Hund. November 29. 1888.

Mittelgrosses Thier.

Z.	R.	P.	T°.	Bemerkungen.
10.5	40	100	37.5°	
10.7	—	—	—	0,5 grm. Monobromessigsäure(neutralisirt) subcutan in die rechte Flanke.
10.25	50	120	37.0°	
10.30	—	—	—	Erbrechen.
10.35	—	—	—	Ebenso.
10.36	70	120	37.0°	
10.40	—	—	—	Erbrechen.
10.44	—	—	—	Ebenso.
10.50	—	—	—	Ebenso.
11.20	25	120	37.0°	Das Thier liegt erschöpft da.
11.25	—	—	—	Erbrechen. Zittern besonders an den Muskeln der Hinterbeine.
12.25	36	120	36.8°	Ruhige Lage.
4.30	19	130	36.5°	Das Thier liegt theilnahmlos auf der Seite.

Tod in der Nacht 29./30.

Section (30. November): Starke Todtenstarre.

Magen mit Gas aufgebläht, enthält Blut und Galle; die Schleimhaut ist mit blutigem Schleim, gemischt mit Galle, bedeckt, an vielen Stellen hyperaemisch, an verschiedenen angeätzt. Darm, besonders im oberen Theil, ähnlich verändert wie der Magen. Nieren Stauungshyperaemie.

Nach den im Vorstehenden mitgetheilten Versuchen sind die Wirkungen dieser Säuren, Trichloressigsäure ausgenommen, dem Wesen nach einander sehr ähnlich. Man findet, dass die Monochlor- und Monobromessigsäure am intensivsten wirken, während mit dem steigenden Halogengehalt die Giftigkeit abnimmt. Dieser Umstand macht es wahrscheinlich, dass die schädliche Wirkung nicht von der Menge der darin enthaltenen Chlor- oder Bromatome abhängt, sondern von anderen Eigenschaften abzuleiten ist.

Die Betrachtung der Vergiftungsbilder zeigt, dass bei diesen Substanzen (Monochlor- und Monobromessigsäure insbesondere) hauptsächlich drei Vergiftungsmomente hervortreten, nämlich:

1) Reizung und Lähmung des respiratorischen Centrums in der Medulla oblongata.
2) Schlafsucht, in Betäubung übergehend.
3) Eine specifische Affection der Muskeln.

Der Tod wird durch Lähmung des Athmungscentrums verursacht, denn das Herz schlägt noch, nachdem die Respiration aufgehört hat. STEINAUER war der Meinung, dass bei der Wirkung der Monobromessigsäure diejenige auf das Herz die primäre wäre. Dieser Behauptung kann ich weder nach meinen Versuchen zustimmen (da in diesen bei allen Thieren immer das Herz noch nach dem Respirationsstillstande arbeitete), noch scheint dieselbe mir auf

Steinauer's eigenen Versuchen begründet zu sein, da Steinauer selbst[1]) schreibt:

„Bei Kaninchen von 800 bis 1800 grm. Körpergewicht, welchen Monobromessigsäure zu 0,5 bis 1,0 grm. — in Dosen, welche von der Essigsäure bei gleichschweren Thieren angewendet, unwirksam sind — in 20 bis 30 % Lösung subcutan injicirt, oder in grösserer Verdünnung in 3 bis 5 % mittelst eines elastischen Katheters in den Magen gebracht wurde, trat vorübergehend ein mässiges Sinken der Pulsfrequenz ein, während die Respirationsfrequenz zuweilen stieg, zuweilen auch in gleicher Weise abnahm. Darnach wurden sowohl die Respirationen wie die Herzcontractionen unregelmässig, bald war ihre Zahl, ohne dass die Thiere Bewegungen machten, erhöht, bald gesunken. Die Kaninchen blinzelten mit den Augenlidern, ihre Extremitäten glitten aus, ihre Schnauze sank auf die Unterlage, während sie auf Kneifen noch reagirten. Inzwischen war der Puls zeitweise intermittirend, die Thiere ruhten mit dem Rumpfe vollständig auf der Unterlage, und nach Verlauf von $1^1/_4$ bis $1^1/_2$ Stunde vermochten grössere Kaninchen, kleinere schon viel früher, nicht mehr sich aufzurichten. Jeder Versuch zum Laufen, auch wenn sie dazu angetrieben wurden, war vergeblich. Die Zahl der Respirationen und der Herzcontractionen sank erheblich und innerhalb 10 bis 20 Minuten wurden die Thiere, deren Corneae kurz zuvor noch deutlich reagirten, dyspnoëtisch, bekamen Convulsionen und starben.

Die sogleich nach dem Respirationsstillstande gemachte Section zeigte das Herz entweder in

[1]) loc. cit. p. 83.

Diastole: es folgten noch vereinzelte unvollständige Contractionen und nach einigen Minuten verblieb der linke Ventrikel in Starre, während die Vorhöfe sich noch einige Zeit contrahirten."

Dies Vergiftungsbild ist, wie man sieht, im Wesentlichen identisch mit dem von mir bei Anwendung von monobromessigsaurem Natron beschriebenen. Wie schon früher gesagt, kann man nicht annehmen, dass die Säure als solche im Blut circulirt, ganz besonders nicht nach subcutaner oder innerlicher, nicht intravenöser Anwendung, (welche beiden ersteren Methoden STEINAUER nur benutzte), da sie von den Gewebesäften zuvor gewiss in ein Salz verwandelt worden ist.

Die prägnante Muskelwirkung der Monobromessigsäure auf Kaltblüter, die von POHL schön beschrieben ist, scheint, wie dieser Autor auch angiebt, STEINAUER entgangen zu sein; POHL, der über das Resultat von Hunderten angestellter Experimente verfügt, schreibt über die Herzwirkung[1]): „Speciell zeigte sich die Herzwirkung, der von Anfang an besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde, von unerwünschter Unregelmässigkeit. Starke systolische, selbst intensive Starre des Herzmuskels bietende Herzstillstände wechselten mit diastolischen Stillständen."

Ueber die Muskelwirkung sagt POHL[2]): „Wie im Vorstehenden entwickelt wurde, sind die Monobrom-, Monochlor- und Dichloressigsäure in absteigendem Maasse befähigt, Muskelstarre herbeizuführen."

Dieses habe ich auch gefunden, und zwar so, dass allerdings bei Fröschen monobromessigsaures

[1]) loc. cit. p. 147.

[2]) loc. cit. p. 149.

Natron stets Starre hervorruft, während nach monochlor- und dichloressigsaurem Natron diese Wirkung schon unregelmässig auftritt. Bei Warmblütern dagegen ist sogar nach Monobromessigsäure Muskelstarre, wenn überhaupt vorhanden, nur schwach ausgeprägt, meist abwesend. Nach Monochlor- und Dichloressigsäure wird diese Erscheinung nur in ganz vereinzelten Fällen beobachtet. Ich kann daher POHL nicht beipflichten, wenn er schreibt, dass bei Warmblütern der Erstickungstod das Resultat der Muskelstarre sei.

Hiernach scheint es, dass weder die Wirkung auf das Herz, noch diejenige auf die Skelettmuskulatur dasjenige Moment ist, von dem der Tod direct abhängig ist. Vielmehr möchte ich diesen Factoren nur eine secundäre Bedeutung zusprechen und das Hauptgewicht auf die Wirkung dieser Körper auf das Athmungscentrum in der Medulla oblongata legen. Dieses Centrum wird anfänglich gereizt, schliesslich gelähmt.

Die Muskelwirkung ist, wie POHL gezeigt hat, der Hauptsache nach peripher, aber von derselben hängt der tödtliche Ausgang nicht ab, da ja auch Thiere sterben, bei denen die Muskeln nur wenig oder gar nicht afficirt wurden.

Jetzt entstehen die Fragen, wie wirken diese Subsanzen; welches ist der chemische Vorgang, der diese tiefgreifenden Veränderungen hervorruft?

Es sind folgende Möglichkeiten denkbar:

I. Die Salze unserer Säuren wirken als solche.
II. Die organische Säure wird durch Vermittelung der Kohlensäure der Gewebe frei. (Zersetzungsweise vgl. oben.)

III. Brom- oder Chlorwasserstoffsäure neben glykolsaurem oder glyoxylsaurem Natron werden abgespalten.
(Zersetzungsweise vgl. oben.)

IV. Es spaltet sich Brom oder Chlor im Organismus ab.

Welcher Erklärung ich den Vorzug geben möchte, wird aus Nachstehendem ersichtlich.

Eine auf jede der vier Möglichkeiten getrennt eingehende Besprechung scheint unthunlich, da Gründe und Beweise für oder gegen mehrere dieser Möglichkeiten oft in einander übergreifen, so dass Wiederholungen nicht zu vermeiden wären.

Von den Erscheinungen, die nach Application der Substanzen eintreten, ist eine höchst auffallende die, dass man stets dieselbe starke Anätzung der Magenwände erhält, gleichviel ob das Gift per os, subcutan oder intravenös beigebracht wurde. Da in letzteren Fällen eine directe Berührung der Magenwandungen ausgeschlossen ist, kann es keinem Zweifel unterliegen, dass im Magen selbst eine ätzende Substanz frei wird. Die starke Hyperaemie der Niere dürfte auch für die Ausscheidung einer ätzenden Substanz aus dem vergifteten Blute in den Organen sprechen, und endlich haben auch die an den Muskeln auftretenden Erscheinungen eine auffallende Aehnlichkeit mit den Symptomen, die man an überlebenden Muskeln im Contact mit Säuren beobachtet.

Aetzende Säuren können aber frei werden sowohl bei Zerlegung der eingeführten Salze durch die Kohlensäure der Gewebe als auch bei Abspaltung der Halogene in Form der Wasserstoffsäuren. So wäre denn einstweilen zwischen den unter II. und III.

aufgeführten Möglichkeiten zu entscheiden. Jene Zerlegung der Salze durch die Kohlensäure der Gewebe kann indess, auch abgesehen davon, dass die Zerlegung stets nur eine partielle sein wird, darum nicht als wesentlich bei der Vergiftung angesehen werden, weil die Natriumsalze anderer organischer Säuren, und zwar solcher, welche im freien Zustand ebenfalls stark ätzend wirken, wie die Salze der Ameisensäure, der Essigsäure und auch der Trichloressigsäure, keine den hier zu untersuchenden ähnliche Wirkungen äussern. Erwägt man dann weiter, dass bei den hier experimentell geprüften Säuren die Wirkung um so stärker ist, je leichter die Halogene als Wasserstoffsäuren austreten, so wird man zu dem Schlusse gedrängt, dass auf diesem Freiwerden von anorganischen Säuren die Vergiftung beruht.

Wesentlich bestärkt wird man in diesem Schlusse durch einen Vergleich mit der Vergiftung durch anorganische Säuren selbst, deren Kenntniss wir einer Arbeit von WALTER[1], betitelt „Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus", verdanken. Obgleich die von WALTER erzeugten Vergiftungen nicht so acut waren wie die oben beschriebenen, so sind doch die Symptome denen nach Einführung von monochloressigsaurem Natron u. s. w. im Wesentlichen gleich, namentlich wird in gleicher Weise hier wie dort das Athmungscentrum afficirt.

Immerhin bedurfte es noch strengerer Beweise für die gegebene Erklärung.

So haben wir denn zuerst nach Substanzen gesucht, welche, an und für sich unschädlich, im

[1]) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. VII. pag. 148. 1877.

Organismus auf irgend eine Weise zu rascher Bildung von anorganischen Säuren führten, sind aber nur so glücklich gewesen, eine einzige zu finden. Bevor von dieser zu handeln ist, muss einer hier einschlagenden Beobachtung von LEWIN[1]) gedacht werden. Es ist gleichgültig, von welchem Gesichtspunkt ausgehend LEWIN den nachstehend mitgetheilten Versuch angestellt hat, wichtig ist für uns nur das Resultat desselben: Störung der Respiration und nachfolgende Lähmung bei Freiwerden von Salzsäure im Thierkörper. LEWIN berichtet: „Von der Thatsache ausgehend, dass Kohlenoxychlorid (Phosgengas) sich mit Wasser in Salzsäure und Kohlensäure umsetzt, liess ich Thiere dieses Gas einathmen. Die Thiere gingen unter Dyspnoë und klonischen Zuckungen zu Grunde".

Die von uns benutzte Verbindung ist eine anorganische, welche sich nur in die Wasserstoffsäure ihres Elementes zersetzen kann, nämlich Fluornatrium. Wenn dieses Salz ähnliche Wirkungen im Organismus entfaltete wie die Salze der doch so gänzlich anders constituirten halogensubstituirten Essigsäuren, so läge darin ein fast zwingender Grund zu der Annahme, dass es sich bei der Wirkung der halogen substituirten Essigsäuren um Wirkung der freigewordenen Wasserstoffsäuren handelte.

[1]) Lehrbuch der Toxikologie, pag. 39. Wien u. Leipzig 1885.

Fluornatrium.

Die Versuche mit Fluornatrium wurden in derselben Weise wie mit den vorher besprochenen Körpern ausgeführt. Die chemischen Eigenschaften dieses Salzes sind allbekannt. Hervorheben möchte ich nur noch, dass es auf die Haut gebracht keine Aetzung verursacht.

Vergiftungsbild.

Auffällig bei allen Thieren ist eine Muskelwirkung, die der bei der Monobromessigsäure beschriebenen sehr ähnlich, aber doch nicht so stark ausgesprochen ist. Bei Fröschen äussert sich dieselbe in lange andauerndem fibrillären Muskelflimmern, tritt aber meistens erst nach dem Stillstande der Respiration auf. Bei Kaninchen wird auch zuweilen Muskelflimmern, aber nicht immer beobachtet. Dagegen tritt stets Salivation ein.

Das Bild bei Fröschen ist kurz wie folgt: Die Bewegungen der Thiere bald nach der subcutanen Injection werden schwerfälliger, die Respiration ist etwas beschleunigt und vertieft. Die Thiere lassen sich bald auf den Rücken legen, die Respiration wird seltener, oberflächlich und sistirt dann ganz. Das Herz schlägt erst etwas schneller, dann

vermindert sich seine Thätigkeit, überdauert aber die der Lungen eine geraume Zeit. Nach dem Stillstande der Respiration treten fibrilläre Muskelzuckungen auf, zuerst gewöhnlich in der Schenkelmuskulatur, dann im Rücken. Dieselben dauern je nach der Grösse der Dosen mehr oder minder lang an. Je grösser die Dose, desto früher hören sie auf. Die Todtenstarre ist stark.

Bei Kaninchen bestehen die Symptome in heftiger, frühzeitig auftretender Dyspnoë, bald gefolgt von reichlicher Salivation, die bis zum Tode andauert, Flimmern in der Muskulatur, besonders den Glutäen, zunehmender Schlafsucht und Schwäche, kurz andauernden Krämpfen, die zum Tode führen. Das Herz stirbt zuletzt. Die Section zeigt Hyperaemie und starke Anätzung an verschiedenen Stellen der Magenschleimhaut. Die Nieren sind hyperaemisch. Die Todtenstarre ist stark.

Belege.

Frosch. December 13. 1888.

Gewicht 60,0 grm.

Z.	Bemerkungen.
12.0	0,01 grm. Fluornatrium in den Rückenlymphsack. Keine Wirkung zu beobachten.

Frosch. December 14. 1889.

Gewicht 63,0 grm.

Z.	Bemerkungen.
10.20	0,04 grm. Flurornatrium in den Rückenlymphsack.
10.40	Nichts abnormes sichtbar.
11.0	Ebenso.
11.15	Reflexe werden träge.

Z.	Bemerkungen.
11 30	Der Frosch liegt auf dem Bauche mit hinabgesunkenem Kopfe, auf den Rücken gelegt richtet er sich langsam wieder auf. Corneae reagiren.
11.40	Auf den Rücken gelegt vermag sich das Thier nicht zu erheben. Respiration hört auf.
11.45	Das Thier ist fast reactionslos. Auftreten von langdauernden fibrillären Muskelzuckungen am Schenkel.
11.55	Reflexe höchst langsam. Zeitweiliges Muskelflimmern.
12.0	Herz (freigelegt): Ventrikel still. Vorhöfe 19 Contractionen.
12.15	Tod. Rigor tritt bald ein und ist stark.

Section: Magenschleimhaut geröthet.

Frosch. December 15. 1888.

Gewicht 65 grm.

Z.	Bemerkungen.
11.0	0,04 grm. Fluornatrium in 2 Dosen von je 0,02 grm. im Laufe von 20 Minuten injicirt. Während der folgenden sieben Stunden wird die Respiration dyspnoëtisch.
6.30	Aufhören der Respiration. Jetzt tritt allgemeines fibrilläres Muskelflimmern auf. Reflexe sind beinahe verschwunden.
6.45	Bei bestehendem Muskelflimmern wird der N. Ischiadicus auf der linken Seite freigelegt und durchschnitten, worauf die Zuckungen in dem Gliede aufhören.
7.0	Der Frosch wird getödtet.

Frosch. December 18. 1888.

Gewicht 62,0 grm.

Z.	R.	P.	Bemerkungen.
4.25	52	44	Herzspitze ist freigelegt.
4.30	—	—	0,08 grm. Fluornatrium in 4% Lösung in den Rückenlymphsack.
4.40	6	49	Corneae reagiren. Die hinteren Extremitäten sind schlaff. Respiration sehr oberflächlich.
4.50	10	44	Das Thier ist fast reactionslos.
5.20	10	40	
5.40	0	20	Reflexe äusserst schwach. Muskelflimmern fängt an.
5.45	0	20	Das Thier wird steif. Die Herzschläge sind schwach.
6.0	0	10	Vorhofcontractionen. Ventrikel in Systole.
6.10	10	0	Starke Starre, die am nächsten Morgen verschwunden ist.

Kaninchen. December 15. 1888.

Z.		Bemerkungen.
3.30	0,05	grm. Fluornatrium subcutan in die Flankengegend. Verursacht Schmerz. Ohren sind heiss.
3.40		Das Thier ist unruhig.
3.50		Das Thier sitzt still.
4.0		Muskelflimmern, besonders an den Oberschenkeln und Glutäen.
4.15		Das Thier zittert, besonders wenn es aufgehoben wird.
5.15		Gleicher Zustand. Das Kaninchen frisst vorgelegtes Futter. Am nächsten Tag ist das Kaninchen ganz normal.

Kaninchen. Januar 31. 1889.

Z.	R.	Bemerkungen.
4.30	80	
4.45	—	0,1 grm. Fluornatrium in 4% Lösung in d. V. jug ext. injicirt.
5.0	90	
5.15	132	Das Thier geht äusserst schwerfällig. Heftige Dyspnoë.
5.20	—	Copiöse Salivation,
5.35	140	Ebenso. Aeusserste Dyspnoë. Das Thier lässt sich auf die Seite legen, vermag aber, auf Reiz, sich zu erheben.
5.45	120	Aufrichten nicht mehr möglich. Corneae reagiren.
5.55	108	Lähmung. Salivation dauert unvermindert an.
6.10	—	Ebenso. Wenn das Kaninchen an den Ohren in die Höhe gehoben wird, hört die Respiration ½ Minute lang auf; wieder hingesetzt, athmet es dyspnoëtisch.
—	100	
6.30	100	Zu den vorigen Symptomen hat sich Tremor der Muskeln, besonders in den Glutäen hinzugesellt.
6.55	120	Status idem. Corneae reagiren.
7.5	140	Höchst oberflächliche Respiration. Vollständige Lähmung.
7 20	—	Kurze Krämpfe. Tod.
7.25	—	Starke Todtenstarre.

Section: Magen hyperaemisch, stellenweise angeätzt. Nieren hyperaemisch.

Kaninchen. December 18. 1888.

Z.	R	Bemerkungen.
10.45	80	
11.25	120	grm. 0,2 Fluornatrium in die V. jug. ext. Schon während der Injection Dyspnoë.

Z.	R.	Bemerkungen.
11.27	120	Salivation.
11.30	148	Heftige Dyspnoë. Das Thier liegt auf dem Bauche; Tremor der Muskeln, besonders an den Glutäen.
11.35	50	Das Thier liegt auf der Seite. Respiration oberflächlich, zuweilen schnappend.
11.36	30	Beim Versuch des Thieres, sich aufzurichten, gleiten die vorderen Extremitäten aus. Krampf in den Muskeln.
11.38	28	Das Kaninchen liegt fast reactionslos auf der Seite.
11.40	—	Tod unter schwachen Convulsionen.
11.45	—	Section: Magenschleimhaut hyperaemisch. Herz: Ventrikel in Systole, Vorhöfe machen noch einige Contractionen, stehen nach 3 Minuten still.
11.50	—	Starke Todtenstarre.

Kaninchen. December 17. 1888.

Z.	Bemerkungen.
4.0	1,0 grm. Fluornatrium subcutan in 2 Injectionen unter die Rückenhaut. Dabei schmerzhaftes Schreien.
4.3	Schreien.
4.5	Unruhe.
4.15	Zeitweiliger Tremor in den hinteren Extremitäten.
4.25	Widerstand gering. Lähmungserscheinungen in den Extremitäten. Tremor wiederholt sich. Die Extremitäten gleiten aus.
4.40	Das Thier lässt sich auf die Seite legen. Augen halb geschlossen. Krampfstösse. Athmung langsam und krampfhaft.
4.50	Corneae reagiren nicht. Tod unter einigen respiratorischen Zuckungen.
5.0	Section: Magen stark mit Blut unterlaufen, Schleimhaut an vielen Stellen abgehoben. Nieren hyperaemisch. An den Injectionsstellen Exudation und starke Reizung.

Das ganze Vergiftungsbild ist offenbar sehr ähnlich dem oben bei den halogen substituirten Essigsäuren, besonders bei der Monobromessigsäure gegebenen. Die bei Kaninchen stets beobachtete

Salivation ist das einzige neu hinzutretende, übrigens längst bekannte Symptom. Fluornatrium, an und für sich nicht ätzend, kann sich im Körper nur so zersetzen, dass Fluorwasserstoffsäure gebildet wird, und muss auch in dieser Weise durch die Kohlensäure der Gewebe zersetzt werden. Dass Fluor selbst frei wird, ist chemisch undenkbar.

Diese Resultate scheinen zu zeigen, dass in der Wirkung nach Application des Natronsalzes der betreffenden halogensubstituirten Essigsäuren es nicht das Salz ist, was wirkt, denn Fluorwasserstoffsäure, monobrom- und monochloressigsaures Natron sind chemisch zu verschieden, als dass man annehmen könnte, dass sie identische Wirkungen haben könnten. Auch sind, wie oben gezeigt, die Natronsalze der Säuren höchst zersetzlich. In seinen Experimenten mit Monobromessigsäure und Bromwasserstoffsäure erhält ferner STEINAUER dieselben Symptome, wie POHL und ich mit dem Natron der ersteren Säure. Es kann also gewiss mit Berechtigung angenommen werden, dass die Natronsalze der halogensubstituirten Essigsäuren nicht als solche wirksam sind.

Nachdem nun schon in dem Früheren der Gedanke, die giftige Wirkung der halogensubstituirten Fettsäuren als beruhend auf dem Freiwerden der Säuren aus ihren Salzen erklären zu wollen, zurückgewiesen ist, könnte wohl die Auffassung der Vergiftung durch unsere Säuren als Vergiftung durch Chlor- und Bromwasserstoffsäure als bewiesen angesehen werden. Indess haben wir uns auch bei den offenbar sehr wichtigen Versuchen mit Fluornatrium noch nicht beruhigt, sondern weitere Beweise für unsere Anschauung beizubringen gesucht.

Die zu diesem Zweck angestellten Experimente knüpfen an die wichtige von WALTER aufgefundene Thatsache an, dass man bei Thieren (Kaninchen), welche mit Säuren (Salzsäure) vergiftet sind, durch die Einführung von Natriumcarbonat „eine vollständige Herstellung der bereits in Lähmung übergehenden Respirations- und Herzthätigkeit" erzielen und so das Leben erhalten kann.

Entgiftungsversuche.

Bei diesen Versuchen wurden Kaninchen intravenös tödtliche Dosen Monochloressigsäure (neutralisirt) beigebracht. Nachdem entschiedene Vergiftungssymptome sich gezeigt hatten, wurde kohlensaures Natron, theils intravenös, theils per Kapsel in den Magen, reichlich zugeführt.

Kaninchen. Februar 11. 1889.

Z.	R.	Bemerkungen.
10.30	80	
11.0	—	0,3 grm. Monochloressigsäure (neutralisirt) in d. Vena jug. ext. dextr.
11.15	90	Flankeneinziehung bei der Inspiration.
11.30	95	Dyspnoë. Schläfrigkeit. Widerstand gering.
11.55	100	Schwere Vergiftungserscheinungen sind eingetreten.
12.0	—	0,5 kohlensaures Natron in d. Vena jug. ext. sin. Hierbei Krampfstösse.
12.15	100	Schläfrigkeit. Der Widerstand des Thieres wird kräftiger.
1.10	90	Schläfrigkeit. Aufgehoben leistet das Thier starken Widerstand.
3.10	90	Schläfrigkeit. Das Thier scheint sich zu erholen.
7.10	90	Schläfrigkeit. Der Widerstand wird schwächer.
8.10	—	Stirbt an Erschöpfung, ohne Convulsionen.

Section: Keine Magenätzung. Keine Hyperaemie der Nieren.

Kaninchen. Februar 12. 1889.

Z.	Bemerkungen.
11.15	0,2 grm. Monochloressigsäure (neutralisirt) in die Halsvene.

Z.	Bemerkungen.
11.30	Widerstand kräftig.
11.45	Das Thier sitzt still da. Defaecation.
12.10	Schläfrigkeit und Dyspnoë.
12.30	0,3 grm. kohlensaures Natron per Kapsel in den Magen.
1.30	Das Thier liegt mit dem Kopf auf dem Boden.
1.35	0,3 grm. kohlensaures Natron wie um 12.30.
3.30	Das Thier ist etwas munterer.
3.32	0,3 grm. kohlensaures Natron wie oben.
3.35	Schläfrigkeit.
4.30	0,3 grm. kohlensaures Natron wie oben.
4.35	Schläfrigkeit. Widerstand wird stärker.
5.0	Das Thier lässt sich nicht mehr auf die Seite legen.
6.30	0,3 grm. kohlensaures Natron wie oben.
6.45	Schläfrigkeit.
8.30	0,3 grm. kohlensaures Natron wie oben. Das Thier ist sehr apathisch, Widerstand sehr gering.
	Tod in der folgenden Nacht.

Section: Im Magen fanden sich nur Reste von zwei Kapseln, die Schleimhaut war normal.

Das Resultat dieser Versuche ist sehr bemerkenswerth, der wohlthätige Einfluss des kohlensauren Natrons ist klar ersichtlich. Ein Kaninchen, das mit 0,2 grm. bis 0.3 grm. Monochloressigsäure vergiftet wird, stirbt durchschnittlich nach vier Stunden unter den heftigsten dyspnoëtischen Krämpfen. In beiden obigen Beispielen dagegen lebten die Thiere nach der Vergiftung wenigstens neun Stunden. Die dyspnoëtischen Erscheinungen nahmen sehr bedeutend ab. Die sonst beobachtete Lähmung blieb aus, und das Thier starb einfach an Erschöpfung ohne Krämpfe. Bei der Section wurde die Magenanätzung vermisst, selbst Hyperaemie fehlte. Die Nieren waren normal. Obgleich also eine gute Wirkung eingetreten war, starben die Thiere dennoch. Man wird sich vorzustellen haben, dass die Salzsäure bereits so starken Schaden an den Ganglienzellen des Centrums ange-

richtet hat, dass diese, trotzdem das Gift bald neutralisirt wird, in einiger Zeit absterben müssen. Hieraus erklärt sich vielleicht die beobachtete grosse Schlafsucht der Versuchsthiere.

Es ist aber nun, da die Entgiftung doch keine vollständige war, der Versuch noch in der Weise abgeändert worden, dass dem Thiere im Voraus eine relativ grosse Dosis kohlensauren Natrons in die Vene (und auch per os) gegeben wurde, und dann erst eine sonst tödtliche Dose des Giftes; es zeigte sich, dass fast gar keine Vergiftungserscheinungen eintraten, und das Thier am Leben blieb. Zum Belege möge das folgende Versuchsprotocoll dienen.

Kaninchen. Februar 14. 1889.

Z.	Bemerkungen.
11.50	0,5 grm. kohlensaures Natron in d. Ven. jug. ext. dext. injicirt.
12.0	In dieselbe Vene 0,3 Monochloressigsäure (neutralisirt).
12.15	Thier anscheinend normal.

Das Thier blieb ohne jede krankhafte Erscheinungen, am nächsten Tage war es gesund.

Nach diesem positiven Resultate glaubte ich von Experimenten in derselben Richtung mit Monobromessigsäure absehen zu dürfen; bei der stark ätzenden Wirkung der Bromessigsäure wird übrigens hier nur auf Erfolg zu rechnen sein, wenn die Organe im Voraus mit kohlensaurem Natron überschwemmt werden.

Die zuletzt besprochenen Experimente können auch Anwendung finden für die nochmalige Abweisung der oben schon ventilirten Möglichkeit einer

Wirkung der freien Säuren (Monochloressigsäure etc.), denn, wenn dieselben auch durch das eingeführte kohlensaure Natron neutralisirt würden, müsste sich immer wieder monochloressigsaures Natron etc. bilden, und müssten die Säuren selbst immer wieder frei werden und ihre giftigen Wirkungen äussern.

Endlich sei hier ferner noch erwähnt, dass die Entgiftung durch kohlensaures Natron die Möglichkeit, dass aus monochloressigsaurem Natron Chlor frei werden könne, ausschliesst. Gründe für die Annahme des Freiwerdens der Halogene liegen selbst überhaupt nicht vor.

Es ist nach dem Gesagten höchst wahrscheinlich, dass die *Wirkungen von monochlor-, dichlor- und monobromessigsaurem Natron auf den Organismus auf der Abspaltung von Salzsäure und Bromwasserstoffsäure beruhen.* Das bei dieser Reaction frei werdende glycolsaure Natron hat an der Vergiftung keinen Antheil, denn dasselbe ist, wie schon STEINAUER nachgewiesen hat, indifferent. Kaninchen, denen Dosen bis zu 2,0 grm. gegeben werden, zeigen, wie ich mich auch selbst überzeugt habe, keine Abnormitäten. Auch die Quantität des aus der Dichloressigsäure gebildeten glyoxylsauren Natrons ist zu gering, um eine (Oxalsäure-) Vergiftung veranlassen zu können.

Die Mengen von Fluorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und Chlorwasserstoffsäure, die bei der Zersetzung der betreffenden Salze abgespalten werden, sind sehr klein. Es ergeben sich bei den angewandten Dosen minimale Ziffern, so entspricht der für Kaninchen tödtlichen Dosis von 0,2 grm. Monochloressigsäure 0,07 grm. freie Salzsäure. Es

ist nun bekannt, dass sehr geringe Säuremengen deletären Einfluss auf lebendes Protoplasma haben, und ich habe mich davon noch besonders durch einige Froschmuskelexperimente vergewissert. Die frisch präparirten Muskeln wurden in 0,01% Lösungen von Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, die zugleich 0,6 % Chlornatrium oder 1,2 % Bromnatrium enthielten, gelegt. Zur Controlle dienten correspondirende Muskeln in säurefreien Salzlösungen. Es ergab sich, dass die Säuremuskeln sehr bald ihre electrische Erregbarkeit verloren. Bromwasserstoffsäure zeigte sich in dieser Beziehung noch schneller tödtend als Salzsäure. Wenn also Muskelprotoplasma von diesen Säuren in so kurzer Zeit vollständig getödtet wird, so ist es leicht zu verstehen, dass auch das doch gewiss ebenso empfindliche Protoplasma der Ganglienzellen in sehr kurzer Zeit intensiv leidet. Dass auch von den anderen halogen substituirten Fettsäuren diejenigen, welche Wasserstoffsäuren leicht abspalten, in der gleichen Weise wirken wie Monochlor- und Monobromessigsäure, geht aus der Untersuchung von POHL hervor. Wenn halogen substituirte Säuren, welche jener Zersetzung nicht unterliegen, doch den hier besprochenen ähnliche allgemeine Erscheinungen hervorrufen, so können diese nur mit der specifischen, das heisst bis dahin nicht zu erklärenden Wirkung der Substanz selbst, sei es der Säure selbst, sei es ihrer Salze, zusammenhängen. Zu dieser Kategorie von halogen substituirten Säuren gehört u. A. die von POHL benutzte Chlorcrotonsäure, unter der ohne Zweifel die im Handel vorkommende α-Chlorcrotonsäure zu verstehen ist, welche im Gegensatz zur β-Chlorcrotonsäure auch durch Kochen mit Alkalien

nicht verändert wird.[1]) Die Crotonsäure selbst besitzt „narkotische Wirkung", durch Chlorirung scheint diese Eigenschaft geschwächt zu werden.

Ob bei der Wirkung anorganischer Brompräparate, wie des Bromnatriums, Bromkaliums u. s. w. ebenfalls die freiwerdende Bromwasserstoffsäure eine Rolle spielt? Bei der zur Zeit noch herrschenden Unklarheit auf diesem Gebiet der Pharmakodynamik verdient die Frage gewiss Berücksichtigung.

---

[1]) Dass die in der Preisliste von C. A. F. Kahlbaum aufgeführte Chlorcrotonsäure wirklich die aus der Trichlorbuttersäure hergestellte α-Chlorcrotonsäure ist, ist uns auf unsere Anfrage von der Fabrik freundlichst mitgetheilt worden.

Nachtrag.

Nach Abschluss der vorstehenden Arbeit erschienen in dem Archiv für exper. Path. u. Pharm., Bd. XXV. Heft 3 u. 4, ausgegeben am 21. Febr. 1889, zwei Aufsätze über die Wirkung des Fluornatriums. Der eine, betitelt: „Zur Kenntniss der Wirkung des Fluornatriums", von TAPPEINER[1]), beschränkt sich auf die Toxicologie des Fluornatriums, ohne auf die dabei im Organismus stattfindenden chemischen Vorgänge einzugehen. Das von TAPPEINER entworfene, sehr vollständige Vergiftungsbild stimmt wesentlich mit dem von mir gegebenen überein.

Der andere Aufsatz: „Untersuchungen über die Wirkung des Fluornatriums und der Flusssäure" von H. SCHULZ[2]) enthält neben der Beschreibung der Symptome eine Theorie der Vergiftung durch diese Verbindungen, auf welche ich hier kurz eingehen will, da sie mit der von mir versuchten Erklärung nicht übereinstimmt. SCHULZ schreibt nämlich (p. 344): „Ebenso wie wir für die Natriumverbindungen von Chlor, Jod und Brom zu der Annahme berechtigt sind, dass bei ihnen das Natrium gewissermassen nur als Mittel dient, die genannten Halogene in zweckentsprechender Weise in den Organismus einführen zu können, und ebenso.

[1]) a. a. O. pag. 203.
[2]) ibid. pag. 326.

wie wir besonders ausgesprochen bei Jod- und Bromnatrium die specifische Jod- und Bromwirkung auftreten sehen, dürfen wir auch für das entsprechende Fluorsalz ein gleiches Verhalten annehmen. In Berührung mit den lebenden Elementen der Gewebe, an die das Fluor an Alkali gebunden mit dem Blute herantritt, wird es momentan in Freiheit gesetzt, entfaltet seine specifische Wirkung und wird, nachdem der Einwirkung der lebenden Zellen unter hoher Kohlensäurespannung innerhalb der Gewebe wieder entzogen, als Fluoralkali durch den Harn wieder ausgeschieden."

Die Anschauung, dass Brom und Chlor als solche im Körper Wirkungen entfalten können, ist durchaus nicht allgemein anerkannt. Was aber das Fluor betrifft, so erscheint es mir undenkbar, dass dieses Element überhaupt im Körper frei werden kann. Da aber SCHULZ eine solche Ansicht ausspricht, möchte ich die folgenden Einwände erheben, und beschränke mich hierbei ganz auf die chemische Betrachtung dieser Frage.

Ein Element, das wie das Fluor mit so grossen Affinitäten begabt ist, kann unmöglich durch die im Körper vor sich gehenden chemischen Processe freigemacht werden. Die Schwierigkeit, das Fluor zu isoliren, ist allgemein bekannt. Nach MOISSAN'S[1]) Untersuchungen aus der jüngsten Zeit übertrifft die chemische Affinität des Fluors diejenige aller anderen bekannten Körper. Es verbindet sich mit Wasser bei gewöhnlicher Temperatur, mit Wasserstoff schon im Dunkeln, und äussert auf organische Körper eine solche Wirkung, dass z. B. ein Stück Kork in dem

[1]) Ann. chim. et phys. VI. scr. XII. p. 472. 1887.

Gase entflammt wird. Auch hiernach erscheint die Ansicht von SCHULZ: „dass es sich um eine unmittelbare Wirkung des im Blute kreisenden Fluors" handele (p. 341) als unmöglich richtig.

An der Bildung von Flusssäure dagegen, nach der Gleichung

$$2\,Na\,Fl + CO_2 + H_2O = 2\,Fl\,H + Na_2CO_3,$$

kann bei dem grossen Reichthum der Gewebe des Thierkörpers an Kohlensäure nicht gezweifelt werden. Somit bleibe ich dabei, die Wirkung des Fluornatriums als auf dem Freiwerden von Fluorwasserstoffsäure beruhend aufzufassen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. O. NASSE für die mannigfache Anregung und liebenswürdige Unterstützung, die er mir hat zu Theil werden lassen, auch an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen. Ferner schulde ich noch besondern Dank Herrn Dr. RICH. LORENZ, Assistenten am Institut, der mir bei den zahlreichen chemischen Untersuchungen mit Rath und That freundlichst zur Seite gestanden hat.